



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑯ **Patentschrift**
⑯ **DE 197 44 135 C 1**

⑯ Int. Cl. 6:
A 61 L 27/00
A 61 K 31/557
A 61 K 31/565
C 09 D 5/00
C 09 D 175/04

⑯ Aktenzeichen: 197 44 135.1-45
⑯ Anmeldetag: 29. 9. 97
⑯ Offenlegungstag: -
⑯ Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 25. 3. 99

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑯ Patentinhaber:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

⑯ Erfinder:
Krause, Werner, Prof. Dr., 13505 Berlin, DE

⑯ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:

DE	44 35 652 A1
DE	43 34 272 A1
DE	35 24 451 A1
DE	42 93 170 T1
US	55 99 352
US	49 57 119
US	47 58 435
EP	03 06 212 A2
WO	95 03 036 A1
WO	94 13 268 A1

⑯ Beschichtete medizinische Implantate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur
Restenoseprophylaxe

⑯ Die Erfindung betrifft Mittel zur Herstellung von be-
schichteten, wirkstoffabgebenden medizinischen Implan-
taten, z. B. Stents, die so präparierten Implantate, Verfah-
ren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Reste-
noseprophylaxe.

DE 197 44 135 C 1

BEST AVAILABLE COPY

DE 197 44 135 C 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Mittel zur Herstellung von beschichteten, wirkstoffabgebenden medizinischen Implantaten, z. B. Stents, die so präparierten Implantate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Restenoseprophylaxe.

Stand der Technik

Implantate, vor allem Stents sind Stand der Technik (Psyhyrembel, Klinisches Wörterbuch 257. Auflage, Verlag W. de Gruyter). Stents sind selbstexpandierende Endoprothesen, die die Offenhaltung gangartiger Strukturen in Körpern von Menschen oder Tieren ermöglichen (z. B. Gefäß-, Ösophagus-, Trachea-, Gallengangstent). Sie werden als palliative Maßnahme bei Verengungen durch Verschluß (z. B. Atherosklerose) oder Druck von außen (z. B. bei Tumoren) verwendet. Radioaktive Stents werden beispielsweise nach gefäßchirurgischen oder interventionell radiologischen Eingriffen (z. B. Ballonangioplastie) zur Restenoseprophylaxe eingesetzt.

So ist z. B. aus der Internationalen Patentanmeldung WO 94/13268 ein Stent bekannt, der im Körper nach und nach einen Wirkstoff frei setzt. Aus dem Patent US 5,599,552 ist eine Polymerzusammensetzung bekannt, die im Körper gelieren kann. In fester Form stellt sie ein Implantat dar, das nach und nach einen Wirkstoff freisetzen kann.

Es besteht nun das Problem, daß das medizinische Implantat für den Organismus einen Fremdkörper darstellt und es zu Unverträglichkeitsreaktionen kommt.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, medizinische Implantate zur Verfügung zu stellen, die besser verträglich sind als herkömmliche medizinische Implantate.

Diese Aufgabe wird durch die nachfolgend beschriebenen medizinischen Implantate gelöst, wie sie in den Patentansprüchen gekennzeichnet sind.

Beschreibung der Erfindung

Die oben geschilderte Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß die Oberfläche der medizinischen Implantate mit einem Polymer beschichtet wird, in das mindestens ein Wirkstoff auf der Basis von Epothilon, z. B. Epothilon A oder B oder ein Derivat von Epothilon, sowie eventuell weitere Wirkstoffe, wie z. B. thromboseverhindernde Substanzen und/oder Östrogene und/oder Kortikosteroide eingearbeitet sind. Epothilon und seine Synthese sind aus der Literatur bekannt (Höfle et al., Angew. Chem. 108: 1671-3 (1996), Schinzer et al., Angew. Chem. 109: 543-4 (1997)). In einer besonderen Ausführungsform der Erfindung kann der Wirkstoff Epothilon auch ohne Polymer direkt auf das medizinische Implantat aufgebracht werden.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung besteht somit aus dem medizinischen Implantat, evtl. aus einem Polymer auf der Oberfläche des Implantats und mindestens einem Wirkstoff aus der Klasse der Epothilone.

Die Erfindung betrifft aber auch Vorrichtungen, Substanzen, Lösungen und Behältnisse für die erfindungsgemäße Beschichtung von Implantaten, z. B. in Form eines Kits. Derartige Kits können vom Mediziner vor Ort für die Beschichtung von ausgewählten Implantaten verwendet werden.

Als Grundkörper können die handelsüblichen Implantate verwendet werden, bei den Stents z. B. ein Wiktor-Stent, ein Strecker-Stent oder ein Palmaz-Schatz Stent.

Als Polymere kommen beispielsweise Polyurethane, Polylactide, gemischte Polylactid-glycolide oder andere, in der

Literatur beschriebene Polymere in Betracht.

Die erfindungsgemäßen Implantate – beschrieben an Hand von Stents – können beispielhaft folgendermaßen hergestellt werden:

- 5 1.1 Ein unbeschichteter Stent wird zunächst mit einem Polymer (z. B. ein Polyurethan, erhältlich aus der Reaktion eines amphiphilen Polyethers, Diphenylmethan-4-4'-diisocyanat und Butandiol) beschichtet. Dazu wird das Polymer in einem Lösemittel (z. B. Chloroform) gelöst und der Stent
- 10 10 in die Polymerlösung eingetaucht. Nach Entnahme des Stents aus der Polymerlösung wird er in einer Trockenkammer bei Raumtemperatur getrocknet. Anschließend wird der Stent in eine Lösung von Epothilon A in Ethylacetat getaucht und getrocknet.
- 15 15 Dieser Prozeß kann – je nach der gewünschten Beladung mit Epothilon – mehrfach wiederholt werden. Der wirkstoffbeladene Stent ist gebrauchsfertig.
- 20 1.2 In einer Variante des Verfahrens nach 1.1 wird folgendermaßen vorgegangen: Die Beschichtung mit Polymer und Wirkstoff erfolgt abwechselnd, so daß abwechselnd Schichten mit Polymer und Epothilon entstehen.
- 25 1.3. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, das Polymer und den Wirkstoff, Epothilon, im selben Lösungsmittel, z. B. Chloroform oder Ethylacetat zu lösen und so in einem Schritt auf den Stent aufzubringen.
- 30 1.4. In einer weiteren Variante kann zusätzlich zu Epothilon oder einem Epothilon-Derivat ein anderer Wirkstoff aufgebracht werden. Beispiele für andere Wirkstoffe sind thromboseverhindernde Arzneimittel, wie z. B. Iloprost, Östrogene, wie zum Beispiel Ethinylöstradiol oder Kortikoid, wie z. B. Dexamethason, Fluocortolon, Difluorortolon oder deren Ester.
- 35 2.1 Ein unbeschichteter Stent kann zunächst mit einem Polymer (z. B. ein Polyurethan, erhältlich aus der Reaktion eines amphiphilen Polyethers, Diphenylmethan-4-4'-diisocyanat und Butandiol) beschichtet werden. Dieses Polymer ist derartig modifiziert, daß es an der Oberfläche Cyclodextrin trägt. Das Polymer wird in einem Lösemittel (z. B. Chloroform) gelöst und der Stent in die Polymerlösung eingetaucht. Nach Entnahme des Stents aus der Polymerlösung wird er in einer Trockenkammer bei Raumtemperatur getrocknet. Die "Aktivierung" des Stents erfolgt nun dadurch, daß der derartig modifizierte Stent in eine wässrige Lösung von Epothilon getaucht wird. Dabei wird der Wirkstoff in das Cyclodextrin eingebaut. Der Stent ist nun gebrauchsfertig.
- 40 2.2 Ein beschichteter Stent kann zunächst mit einem Polymer (z. B. ein Polyurethan, erhältlich aus der Reaktion eines amphiphilen Polyethers, Diphenylmethan-4-4'-diisocyanat und Butandiol) beschichtet werden. Dieses Polymer ist derartig modifiziert, daß es an der Oberfläche Cyclodextrin trägt. Das Polymer wird in einem Lösemittel (z. B. Chloroform) gelöst und der Stent in die Polymerlösung eingetaucht. Nach Entnahme des Stents aus der Polymerlösung wird er in einer Trockenkammer bei Raumtemperatur getrocknet. Die "Aktivierung" des Stents erfolgt nun dadurch, daß der derartig modifizierte Stent in eine wässrige Lösung von Epothilon getaucht wird. Dabei wird der Wirkstoff in das Cyclodextrin eingebaut. Der Stent ist nun gebrauchsfertig.
- 45 2.3 Ein beschichteter Stent kann zunächst mit einem Polymer (z. B. ein Polyurethan, erhältlich aus der Reaktion eines amphiphilen Polyethers, Diphenylmethan-4-4'-diisocyanat und Butandiol) beschichtet werden. Dieses Polymer ist derartig modifiziert, daß es an der Oberfläche Cyclodextrin trägt. Das Polymer wird in einem Lösemittel (z. B. Chloroform) gelöst und der Stent in die Polymerlösung eingetaucht. Nach Entnahme des Stents aus der Polymerlösung wird er in einer Trockenkammer bei Raumtemperatur getrocknet. Die "Aktivierung" des Stents erfolgt nun dadurch, daß der derartig modifizierte Stent in eine wässrige Lösung von Epothilon getaucht wird. Dabei wird der Wirkstoff in das Cyclodextrin eingebaut. Der Stent ist nun gebrauchsfertig.
- 50 2.4 Ein beschichteter Stent kann zunächst mit einem Polymer (z. B. ein Polyurethan, erhältlich aus der Reaktion eines amphiphilen Polyethers, Diphenylmethan-4-4'-diisocyanat und Butandiol) beschichtet werden. Dieses Polymer ist derartig modifiziert, daß es an der Oberfläche Cyclodextrin trägt. Das Polymer wird in einem Lösemittel (z. B. Chloroform) gelöst und der Stent in die Polymerlösung eingetaucht. Nach Entnahme des Stents aus der Polymerlösung wird er in einer Trockenkammer bei Raumtemperatur getrocknet. Die "Aktivierung" des Stents erfolgt nun dadurch, daß der derartig modifizierte Stent in eine wässrige Lösung von Epothilon getaucht wird. Dabei wird der Wirkstoff in das Cyclodextrin eingebaut. Der Stent ist nun gebrauchsfertig.
- 55 2.5 Ein beschichteter Stent kann zunächst mit einem Polymer (z. B. ein Polyurethan, erhältlich aus der Reaktion eines amphiphilen Polyethers, Diphenylmethan-4-4'-diisocyanat und Butandiol) beschichtet werden. Dieses Polymer ist derartig modifiziert, daß es an der Oberfläche Cyclodextrin trägt. Das Polymer wird in einem Lösemittel (z. B. Chloroform) gelöst und der Stent in die Polymerlösung eingetaucht. Nach Entnahme des Stents aus der Polymerlösung wird er in einer Trockenkammer bei Raumtemperatur getrocknet. Die "Aktivierung" des Stents erfolgt nun dadurch, daß der derartig modifizierte Stent in eine wässrige Lösung von Epothilon getaucht wird. Dabei wird der Wirkstoff in das Cyclodextrin eingebaut. Der Stent ist nun gebrauchsfertig.
- 60 2.6 Ein beschichteter Stent kann zunächst mit einem Polymer (z. B. ein Polyurethan, erhältlich aus der Reaktion eines amphiphilen Polyethers, Diphenylmethan-4-4'-diisocyanat und Butandiol) beschichtet werden. Dieses Polymer ist derartig modifiziert, daß es an der Oberfläche Cyclodextrin trägt. Das Polymer wird in einem Lösemittel (z. B. Chloroform) gelöst und der Stent in die Polymerlösung eingetaucht. Nach Entnahme des Stents aus der Polymerlösung wird er in einer Trockenkammer bei Raumtemperatur getrocknet. Die "Aktivierung" des Stents erfolgt nun dadurch, daß der derartig modifizierte Stent in eine wässrige Lösung von Epothilon getaucht wird. Dabei wird der Wirkstoff in das Cyclodextrin eingebaut. Der Stent ist nun gebrauchsfertig.
- 65 2.7 Ein beschichteter Stent kann zunächst mit einem Polymer (z. B. ein Polyurethan, erhältlich aus der Reaktion eines amphiphilen Polyethers, Diphenylmethan-4-4'-diisocyanat und Butandiol) beschichtet werden. Dieses Polymer ist derartig modifiziert, daß es an der Oberfläche Cyclodextrin trägt. Das Polymer wird in einem Lösemittel (z. B. Chloroform) gelöst und der Stent in die Polymerlösung eingetaucht. Nach Entnahme des Stents aus der Polymerlösung wird er in einer Trockenkammer bei Raumtemperatur getrocknet. Die "Aktivierung" des Stents erfolgt nun dadurch, daß der derartig modifizierte Stent in eine wässrige Lösung von Epothilon getaucht wird. Dabei wird der Wirkstoff in das Cyclodextrin eingebaut. Der Stent ist nun gebrauchsfertig.

erfindungsgemäßen Verfahren vorbereiteten Stoffe, Lösungen und Zubereitungen (Kits) und Behältnisse.

Ausführungsbeispiele

Die folgenden Beispiele sollen den Erfindungsgegenstand erläutern, ohne ihn auf diese beschränken zu wollen.

Beispiel 1

Als Polymer wird Polyurethan verwendet, das durch Reaktion eines amphiphilen Polyethers, Diphenylmethan-4,4'-diisocyanat und Butandiol als Kettenverlängerer erhältlich ist. Die Stents werden dadurch beschichtet, daß sie in eine 5%ige Chloroform-Lösung des Polymers eingetaucht werden. Danach läßt man sie einer Reinraum-Trockenkammer bei Zimmertemperatur trocknen. Die durchschnittliche Schichtdicke beträgt 20 µm. Die Belegung mit Epothilon A erfolgt durch Eintauchen des polymerbeschichteten Stents in eine wäßrige Lösung von Epothilon A (0,5 mg/ml). Nach dem Trocknen ist der Stent gebrauchsfertig.

Beispiel 2

Die Beschichtung des Stents mit dem Polymer und die anschließende Beschichtung mit Epothilon A erfolgt wie unter Beispiel 1 beschrieben. Allerdings wird der Stent jetzt abwechselnd in eine Lösung mit dem Polymer und – nach dem Trocknen – in eine wäßrige Lösung von Epothilon A eingetaucht. Dadurch entsteht ein mehrlagiger Aufbau. Die Menge an inkorporiertem Wirkstoff kann über die Anzahl der Epothilon-haltigen Schichten gesteuert werden. Nach dem letzten Trocknungsgang wird der Stent implantiert.

Beispiel 3

Die Beschichtung erfolgt wie unter Beispiel 2 beschrieben. Allerdings wird der Stent jetzt abwechselnd in eine Lösung mit dem Polymer und – jeweils nach dem Trocknen – in eine wäßrige Lösung von Epothilon A oder Iloprost oder einer Lösung eines Östrogenderivates oder Kortikoids in Chloroform eingetaucht. Die Reihenfolge der Beschichtungsmaterialien (Polymer bzw. Wirkstoff) kann variiert werden. Dadurch entsteht ein mehrlagiger Aufbau. Die Menge an inkorporiertem Wirkstoff kann über die Anzahl der jeweiligen Schichten gesteuert werden. Nach dem letzten Trocknungsgang wird der Stent implantiert..

Patentansprüche

1. Verwendung von Epothilon oder Epothilon-
derivate zur Herstellung eines Implantates zur Verhinderung
von Restenose.
2. Medizinische Implantate, dadurch gekennzeichnet,
daß sich auf der Oberfläche des Implantats ein Epothi-
lon-Derivat befindet.
3. Medizinische Implantate gemäß Anspruch 2, da-
durch gekennzeichnet, daß sich auf der Oberfläche des
Implantats weitere Wirkstoffe befinden.
4. Medizinische Implantate gemäß Anspruch 2 oder 3, 60
dadurch gekennzeichnet, daß die Implantate entweder
aus einem Polymer bestehen oder auf der Oberfläche
ein Polymer enthalten, das Epothilon-Derivate und ge-
gebenenfalls weitere Wirkstoffe freisetzen kann.
5. Medizinische Implantate gemäß Anspruch 3, da-
durch gekennzeichnet, daß als weiterer Wirkstoff ein
Prostaglandinderivat enthalten ist.
6. Medizinische Implantate gemäß Anspruch 3, da-

durch gekennzeichnet, daß als weiterer Wirkstoff ein
Östrogen enthalten ist.

7. Medizinische Implantate gemäß Anspruch 3, da-
durch gekennzeichnet, daß als weiterer Wirkstoff ein
Kortikoid enthalten ist.
8. Stents, dadurch gekennzeichnet, daß sich auf der
Oberfläche des Stents ein Epothilon-Derivat befindet.
9. Stents gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet,
daß sich auf der Oberfläche des Stents weitere Wirk-
stoffe befinden.
10. Vorbereiter Kit zur Beschichtung medizinischer
Implantate, dadurch gekennzeichnet, daß ein Epothi-
lon-derivat enthalten ist.
11. Kit gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet,
daß zusätzlich ein Polymer enthalten ist.
12. Kit gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet,
daß zusätzlich ein Lösungsmittel enthalten ist.
13. Kit gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet,
daß zusätzlich ein weiterer Wirkstoff enthalten ist.
14. Kit gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet,
daß als weiterer Wirkstoff ein Prostaglandinderivat, ein
Östrogen oder ein Kortikoid enthalten ist.

- Leerseite -

BEST AVAILABLE COPY